

研究課題 (テーマ)		微量代謝物分析技術を利用した疾患の予防・診断法の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	医薬品工学科	講師	安田佳織
	医薬品工学科	教授	榊 利之
研究結果の概要			
<p>少子高齢化社会を迎える我が国において、疾患の早期診断・早期治療がもたらす効果は大きい。近年、がんを始めとした種々の疾患と生体内代謝物との関連が報告されており、生体内に存在する代謝物の中には、疾患の早期診断へとつながるものが存在する。本研究では、近年、種々の疾患との関連が明らかにされ始めているビタミン D に着目し、生体内に存在する種々のビタミン D 由来代謝物を、早期診断のターゲットとして用いることを考えた。活性型ビタミン D3 やその前駆体である 25-ヒドロキシビタミン D3 (25D3) 以外のビタミン D 代謝物のほとんどは市販されておらず、定量法や生理活性が報告されていない。そこで、我々は、昨年度までに複数のビタミン D 代謝物をバイオコンバージョン法にて取得する方法を確立し、さらには、取得した代謝物標準品を用いて、LC/MS/MS にて一斉定量分析法を確立した。本年度は、確立した分析技術を利用して、ラット血漿中に存在するビタミン D 代謝物を分析した。</p> <p>野生型ラットの血中には、体内でのビタミン D 貯蔵型として知られている 25D3 以外にも、24,25-ジヒドロキシビタミン D3 や 24-オキソ-25D3 が存在した。25D3 を投与した場合には、これら以外にも 3 種の代謝物が検出され、中でも、26,23-ラクトン-25D3 が高濃度存在することがわかった。すなわち、ヒト体内においても、血中 25D3 濃度が高い場合には特に、26,23-ラクトン-25D3 を含む複数の代謝物が検出される可能性が高い。近年作出した CYP24A1 遺伝子欠損 (CYP24A1-KO) ラットにおける代謝物を、上記野生型と比較することで、これら代謝物生成に CYP24A1 が重要であることが明らかになった。CYP24A1-KO ラットから調製した肝組織画分や、各種発現系を利用した解析結果から、これら代謝物の中でも、主要代謝物である 26,23-ラクトン-25D3 については、CYP24A1 に加えて、CYP3A1/2 が関与していることもわかった。</p> <p>ラットにおける CYP3A1/2 はヒトでは CYP3A4 に相当し、近年、CYP3A4 遺伝子変異が原因のくる病が発見されている。今回の結果と併せて、ビタミン D が関与する疾患の個人差を考える上で、これまで注目されてきた活性型ビタミン D 生成酵素以外にも、CYP24A1 や CYP3A4 の発現や活性の個人差が重要である可能性が高い。</p>			
今後の展開			
<p>今回、これまで定量されていなかったビタミン D 代謝物以外にも、複数の代謝物が体内に存在すること、また、それらの生成に CYP24A1 と CYP3A が関与していることがわかった。ビタミン D が関与する疾患の個人差を考える上で、これまで注目されてきた活性型ビタミン D 生成酵素以外にも、CYP24A1 や CYP3A 活性の個人差が重要である可能性が高く、今後、疾患とビタミン D 代謝物量、また各酵素の発現や活性との関連を調べていく。</p>			